



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **6913**

BUENOS AIRES, 23 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005302-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DOXTRAN B12 / BETAMETASONA - DICLOFENAC - VITAMINA B12, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 0,30 mg - 50,00 mg - 5,00 mg, aprobada por Certificado N° 51.505.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6913**

Que a fojas 207 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOXTRAN B12 / BETAMETASONA - DICLOFENAC - VITAMINA B12, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 0,30 mg - 50,00 mg - 5,00 mg, aprobada por Certificado N° 51.505 y Disposición N° 3897/04, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., cuyos textos constan de fojas 21 a 50.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3897/04 los prospectos autorizados por las fojas 21 a 30, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6913**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.505 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005302-12-1

DISPOSICIÓN N° **6913**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6913** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.505 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., del producto Inscrito en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: DOXTRAN B12 / BETAMETASONA - DICLOFENAC - VITAMINA B12, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 0,30 mg - 50,00 mg - 5,00 mg.- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3897/04.- Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001078-02-0.-

S

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4974/05.-	Prospectos de fs. 21 a 50, corresponde desglosar de fs. 21 a 30.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., Titular del Certificado



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

de Autorización Nº 51.505 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días 23. NOV. 2012 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-005302-12-1

DISPOSICIÓN Nº **6913**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

DOXTRAN B12
BETAMETASONA
DICLOFENAC
VITAMINA B12
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Diclofenac sódico 50,00 mg, Betametasona base micronizada 0,30 mg, Vitamina B₁₂ 5,00 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 50,00 mg, croscarmelosa sódica 3,00 mg, povidona K30 3,00 mg, celulosa microcristalina 86,50 mg, estearato de magnesio 2,00 mg, polietilenglicol 1,00 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 7,50 mg, rojo allura laca aluminica 0,25 mg, dióxido de titanio 1,25 mg.

Acción terapéutica

Analgésico. Antiinflamatorio. Antineurítico.

Código ATC: M01BA.

Indicaciones

Procesos inflamatorios y dolorosos intensos, en especial con componente neurítico. Afecciones reumáticas articulares y extrarticulares. Fibrositis. Mialgias. Lumbalgias. Cialgias. Traumatismos. Esguinces.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Esta medicación contiene como uno de sus principios activos *Diclofenac*, nombre químico ácido 2-6-aminofenilacético, en su forma sódica, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético con intensa acción antiinflamatoria y analgésica.

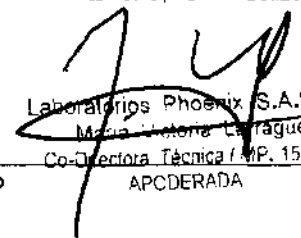

El mecanismo de su acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el diclofenac inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX-1 y COX-2). Se ha informado que el diclofenac en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y de ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. Diclofenac impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico.

Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

La *Betametasona* es un antiinflamatorio esteroide.

Los glucocorticoides fisiológicos (cortisona e hidrocortisona) son hormonas metabólicas esenciales; los corticoides sintéticos, como la betametasona, son utilizados principalmente por su potente efecto



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Medina - Tucumán - Uruguay
Co-Directora Técnica / M.P. 15571



PHOENIX

antiinflamatorio. A dosis altas, disminuye la respuesta inmunitaria. Su efecto metabólico y de retención sódica es menor que el de la hidrocortisona.

La *Cianocobalamina o Vitamina B12* actúa como coenzima en varias funciones metabólicas, incluyendo el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono y en la síntesis de las proteínas.

Es necesaria en el crecimiento, replicación celular, hematopoyesis y en la síntesis de las nucleoproteínas y mielina, debido, en gran parte, a sus efectos sobre el metabolismo de la metionina, ácido fólico y ácido malónico.

A dosis elevadas (farmacológicas), la experimentación clínica ha demostrado un marcado efecto antineurítico.

Farmacocinética

Betametasona

Absorción:

Se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal.

Distribución:

La unión proteica es del orden del 60%.

Metabolismo:

Es metabolizada por el hígado. La vida media plasmática de la betametasona es de aproximadamente 5 horas y su vida media biológica de 36 a 54 horas.

Eliminación:

Es eliminada por el riñón.

Características en grupos especiales de pacientes:

En la insuficiencia hepática grave y en el hipotiroidismo, el metabolismo de los glucocorticoides sufre un retardo significativo, el cual puede acentuar la acción farmacológica de la betametasona. Asimismo tanto la hipoalbuminemia como la hiperbilirrubinemia pueden ocasionar concentraciones séricas elevadas, no deseadas del principio activo no unido a las proteínas.

La vida media de eliminación de los glucocorticoides se prolonga durante el embarazo y la depuración plasmática es menor en el recién nacido que en el lactante y el adulto.

Diclofenac

Absorción:

Después de la administración oral, la absorción gastrointestinal del diclofenac es completa y rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 1,25 horas después de su ingestión.

Dos horas después de alcanzar la concentración plasmática máxima, la concentración en el líquido sinovial supera a la plasmática, manteniéndose esta relación hasta 12 horas después de su administración.


Distribución:

La unión del diclofenac a las proteínas plasmáticas es de más del 99% y su volumen de distribución es de 0,12 - 0,17 l/kg.

Metabolismo:

Diclofenac es metabolizado por el hígado.

El metabolito principal en humanos es el 4-hidroxiciclofenac, y constituye aproximadamente el 40% de la dosis total excretada. Otros tres metabolitos del diclofenac (3-hidroxi, 5-hidroxi, 4-5-dihidroxiciclofenac) representan alrededor del 10-20% de la dosis eliminada en orina.



Laboratorios Phoenix S.A.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 AFODERADA



PHOENIX

Eliminación:

Es excretado por vía biliar y renal, principalmente como metabolitos en forma de glucuronatos o sulfatos. Solamente un 1% de la dosis eliminada por la orina corresponde a diclofenac libre; los conjugados representan un 5-10% de la dosis recuperada en orina. Menos del 5 % de la dosis se elimina por la bilis.

La eliminación del diclofenac y de sus metabolitos es rápida: alrededor del 40% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 12 horas posteriores a la administración.

En el líquido sinovial el tiempo medio de eliminación es 3 a 6 horas. El clearance sistémico total del diclofenac en plasma asciende a 263 ± 56 ml/min. El tiempo medio de eliminación es de 1-2 horas.

Características en grupos especiales de pacientes:

Los parámetros farmacocinéticos del diclofenac se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica). Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

Vitamina B₁₂

Absorción:

Se absorbe por dos mecanismos. En primer lugar, lo hace por un mecanismo de difusión pasiva, que le permite ser absorbida por la mucosa del intestino. Mediante este mecanismo sólo se absorbe el 1% de la vitamina B₁₂ presente. El mecanismo activo es más importante. En este caso, la vitamina debe combinarse con el factor intrínseco, que es una glucoproteína secretada por células de la pared y del fondo del estómago. Una molécula de factor intrínseco fija dos moléculas de vitamina B₁₂, formando un complejo que la protege de la degradación por las enzimas intestinales. Este complejo finalmente se fija sobre receptores específicos situados en la porción terminal del ileon. La fijación del complejo factor intrínseco - vitamina B₁₂ necesita un pH > 5,6 y la presencia de iones Ca²⁺ o Mg²⁺. La vitamina B₁₂ es liberada de este complejo, probablemente, por el efecto de un "releasing factor".

La vitamina B₁₂ presente en la célula intestinal penetra en el enterocito, abandonando así al factor intrínseco, que queda retenido en la luz intestinal. La fijación del complejo factor intrínseco - vitamina B₁₂ es rápida; sin embargo, la absorción de la vitamina es lenta.

Distribución:

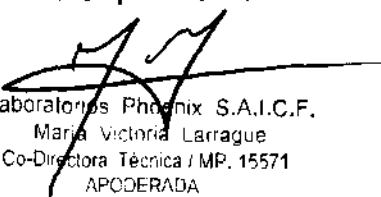
Transcurren varias horas hasta registrarse su aparición en la vena porta, siempre unida a las proteínas transportadoras, las transcobalaminas. Se han determinado tres transcobalaminas (Transcobalaminas I, II y III). La vitamina B₁₂ fijada a la transcobalamina abandona rápidamente el plasma y se distribuye con preferencia en las células del parénquima hepático. En el adulto, hasta el 90% de las reservas de vitamina B₁₂ se encuentran en el hígado.

Metabolismo:

Luego de su penetración intracelular, aparece en los microsomas y en las mitocondrias donde sufre una transformación, por lo menos parcialmente, en coenzima B₁₂.

Eliminación:

La bilis es la principal vía de excreción de la vitamina B₁₂. Las dos terceras partes de la vitamina B₁₂ se excretan por vía biliar y se reabsorben luego por la mucosa ileal, formándose de este modo un ciclo enterohepático. El resto es eliminado por las materias fecales, pudiendo aumentar la cantidad de vitamina B₁₂ en las mismas por la descamación de las células epiteliales del tubo digestivo y también por la síntesis efectuada por las bacterias presentes en el colon.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

En condiciones normales, la excreción de vitamina B₁₂ por la orina es muy escasa. Al aumentar progresivamente las dosis administradas, la filtración glomerular se torna cada vez más importante.

Posología y modo de administración

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

- 1 a 3 comprimidos recubiertos por día, administrados preferentemente después de las comidas.

Contraindicaciones

Antecedentes de alergia a alguno de los componentes del producto.

Úlcera gastrointestinal activa. Insuficiencia hepática y/o renal severa. Insuficiencia cardíaca descompensada. Hipertensión arterial severa. Pacientes asmáticos con antecedentes de precipitación de ataques agudos de asma, rinitis o urticaria por parte de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con acción inhibitoria sobre la síntesis de prostaglandinas. Tuberculosis activa, micosis sistémicas.

Enfermedades virales. Glomerulonefritis aguda. Psicosis aguda. Osteoporosis. Porfiria hepática. Embarazo, lactancia, niños menores de 12 años.

Advertencias

La administración de corticoides puede favorecer el desarrollo de infecciones, la retención hidrosalina, la exacerbación de afecciones gastroduodenales acidopépticas.

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE y/o corticoides

Se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.

Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con diclofenac, por la posibilidad de generarse enfermedad úlcero-péptica y hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior.

Los gerontes o pacientes debilitados, parecen tolerar menos las úlceras o hemorragias que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales de extrema gravedad se producen en esta población etaria.

Efectos hepáticos

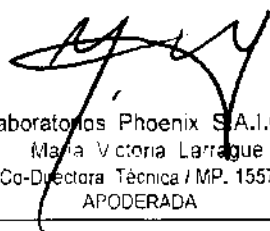
Pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP).

Se observaron elevaciones de transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, reportadas en ensayos clínicos a los sistemas de farmacovigilancia, se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia.

En base a la experiencia clínica, se deberían controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado un tratamiento continuado con diclofenac.

Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran los signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo: náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, rash, eosinofilia), el tratamiento debe ser precautoriamente discontinuado.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Reacciones anafilactoides

Como ocurre con otros AINE las reacciones anafilactoides, pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto.

No se recomienda su administración a pacientes con alergia a la aspirina o a otros AINE.

La alergia típica ocurre en pacientes asmáticos, quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o quienes manifiestan broncoespasmo severo, luego de la ingesta de aspirina u otro AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

Enfermedad renal avanzada

En casos de enfermedad renal avanzada, todo tratamiento con AINE debe solamente iniciarse bajo estricto control de la función renal.

Embarazo

Particularmente en la última etapa del embarazo, se recomienda evitar la administración de AINE, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

Precauciones

Este producto no debe ser usado concomitantemente con otros productos que contengan similares principios activos u otros AINE.

Previamente a su administración deben adoptarse medidas de precaución adecuadas, teniendo en cuenta si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad.

Retención hidrosalina y edemas

Diverso grado de retención hidrosalina incluso con edemas se ha observado en asociación con el uso de antiinflamatorios, por lo que se recomienda precaución, especialmente en pacientes con antecedentes de descompensación cardíaca, hipertensión u otra patología que predisponga a retención hidrosalina.

Efectos renales

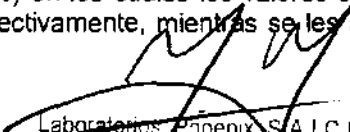
Los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos bajo tratamiento diurético y los ancianos en general.

En pacientes tratados con diclofenac raramente se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar.

Una forma secundaria de compromiso renal, asociada con el uso de AINE se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción en el flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal. En esos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento.

Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron diclofenac durante la etapa poscomercialización, pero no se la observó en más de 4000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados.

Hubo solamente 11 pacientes (0,3 %) en los cuales los valores séricos de creatinina y urea fueron mayores a 2 mg/dl y 40 mg/dl, respectivamente, mientras se les administraba diclofenac. Debido a


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571

APRODERADA



PHOENIX

que los metabolitos del diclofenac se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la dosis, a los pacientes bajo tratamiento con esta asociación, especialmente a los que presentan alteración significativa de la función renal.

Porfiria

Debería evitarse el uso de diclofenac en pacientes con porfiria hepática, dado que, al igual que con otros AINE, existe la posibilidad de desencadenar crisis de esta patología, presumiblemente a través de la inducción de la síntesis del precursor porfirínico, ácido delta aminolevulinico.

Meningitis aséptica

Como con otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con diclofenac. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conectivo, siempre que se presenten signos o síntomas de meningitis en un paciente en tratamiento con diclofenac, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco.

Asma preexistente

Aproximadamente 10% de los pacientes con asma pueden padecer crisis asmáticas desencadenadas por la aspirina (asma aspirinosensible). El uso de aspirina en pacientes con asma aspirinosensible, se ha asociado con episodios de broncoespasmo, algunos incluso de extrema gravedad. Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el diclofenac no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

Otras precauciones

La actividad farmacológica del diclofenac puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir su utilidad como signos diagnósticos de determinadas patologías.

Se han reportado visión borrosa y disminuida, escotomas y/o alteración en la visión de los colores. Si un paciente desarrolla dichas alteraciones, mientras recibe diclofenac, se debe discontinuar el fármaco y someter al paciente a exámenes oftalmológicos.

En pacientes tratados con AINE, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso.

Los corticoides deben utilizarse con precaución en casos de pacientes con: colitis ulcerosa (riesgo de perforación), anastomosis intestinales recientes, insuficiencia renal y hepática, hipertensión arterial, osteoporosis, miastenia gravis, diabetes, epilepsia, glaucoma, hipotiroidismo, psicosis, desórdenes afectivos y úlcera péptica.

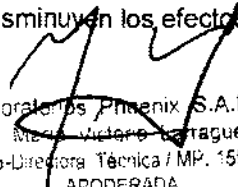
En algunos pacientes, sobre todo en ancianos, puede llegar a presentarse ligera somnolencia, por lo que debe prestarse atención en tareas que requieran especial cuidado.

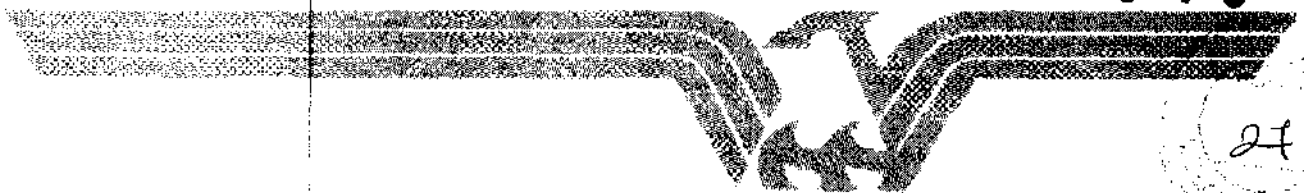
En pacientes con raros problemas hereditarios como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa - Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento ya que contiene lactosa.

Interacciones medicamentosas

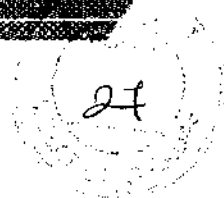
Betametasona

- Aspirina: disminución de la salicilemia.
- Anticoagulantes orales y heparina: disminuyen los efectos anticoagulantes.


 Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
 Maratón - Victoria - Santiago
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX



- Anticonceptivos orales: se incrementa la toxicidad del corticosteroide.
- Antidepresivos tricíclicos: riesgo de psicopatías.
- Hormonas (Estrógenos/Andrógenos): edema, aumento de peso.
- Inmunosupresores: riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas (por ejemplo, tuberculosis).
- Antidiabéticos orales e insulina: hiperglucemia por disminución de la tolerancia a los glúcidos.
- Antihipertensivos: disminución del efecto antihipertensivo por retención hidrosalina.
- Vacunas a virus atenuados: riesgo de enfermedad generalizada grave.
- Interferón alfa: riesgo de inhibición de su acción.
- Inductores enzimáticos (por ejemplo: rifampicina, anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona): disminución de la actividad de los corticoides.
- Medicamentos que inducen "torsades de pointes" (antiarrítmicos tipo amiodarona, bretilio, disopiramida, quinidinas, sotalol y no antiarrítmicos como astemizol, terfenadina, vincamina, pentamidina): la posible hipocalcemia provocada por corticoides puede desencadenar el cuadro.
- Digitálicos: la posible hipocalcemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.
- Otros hipocalcémiantes (ciertos diuréticos, ciertos laxantes estimulantes): efectos aditivos.
- Bloqueantes neuromusculares: el uso a largo plazo de corticoides antagoniza los efectos de los bloqueantes musculares como atracurio.

Diclofenac

- Anticoagulantes orales y heparina: el diclofenac podría aumentar su efecto.
- Metotrexato: puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato.
- Diuréticos: puede disminuir la actividad de los diuréticos.
- Triamtereno: se ha atribuido deterioro en la función renal al uso de diclofenac con triamtereno.
- Sulfonilureas: puede aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.
- Digoxina y/o litio: puede aumentar la concentración plasmática de digoxina y/o litio.
- Ciclosporina: puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.
- Ácido acetilsalicílico: el uso simultáneo con ácido acetilsalicílico reduce recíprocamente la biodisponibilidad.
- Sucralfato: se ha reportado una disminución en la concentración plasmática de diclofenac al administrarse luego de sucralfato.
- Colestiramina: reduce la biodisponibilidad de diclofenac al administrarse en forma conjunta. Colestipol produce un efecto similar pero menor.

Vitamina B₁₂

- Alcohol (ingestión excesiva durante más de 2 semanas), aminosalicilatos, colchicina (especialmente, en asociación con aminoglucósidos): pueden reducir la absorción de Vitamina B₁₂ en el tracto gastrointestinal.
- Antibióticos: pueden interferir con el método de ensayo microbiológico para las determinaciones de Vitamina B₁₂ en suero y en eritrocitos, dando lugar a resultados falsamente bajos.
- Ácido fólico: en dosis elevadas y continuas, puede reducir las concentraciones de Vitamina B₁₂ en sangre.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Diclofenac

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró diclofenac sódico a más de 2 mg/kg/día han revelado que no se incrementa significativamente la incidencia de tumores. Hubo

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.E.
 María Victoria Larrañaga
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



un pequeño incremento en la presencia de fibroadenoma mamario en ratas con dosis de 0,5 mg/kg/día, pero el incremento no fue significativo para este tipo de tumor.

Un estudio de 2 años de carcinogenicidad realizado en ratones empleando diclofenac a dosis por encima de 0,3 mg/kg/día en machos y 1 mg/kg/día en hembras, no reveló ningún potencial oncogénico.

El diclofenac no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anomalía nuclear; administrado a ratas machos y hembras a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad.

Efectos teratogénicos

Diclofenac

Los estudios de reproducción que han sido realizados en ratones a los que se les administró diclofenac (más de 20 mg/kg/día y en ratas y conejos más de 10 mg/kg/día para ratas y 80 mg para conejos) no han revelado evidencia de teratogenicidad, toxicidad materna ni fetal.

Embarazo

Diclofenac

En ratas, la toxicidad no fue asociada con distocia, gestación prolongada, peso o crecimiento fetal reducido o sobrevida fetal reducida.

El diclofenac demostró atravesar la barrera placentaria en ratones y ratas.

No existen sin embargo, estudios adecuados en mujeres embarazadas.

Los estudios en reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, por lo tanto este producto no debería utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el potencial riesgo para el feto.

Un riesgo para el feto lo constituye la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso asociado al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por lo que diclofenac debe ser evitado en la última etapa del embarazo.

Trabajo de parto y alumbramiento

Diclofenac

No se conocen efectos del diclofenac sobre el trabajo de parto y alumbramiento en mujeres embarazadas. Sobre la base de lo que ocurre con otros AINE, no es posible descartar totalmente que el diclofenac pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento.

Lactancia

Debido a las reacciones adversas potenciales que el producto puede ocasionar en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

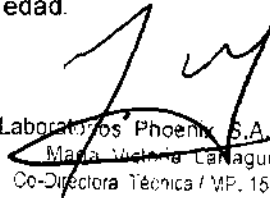
Uso en pediatría

Doxtran B₁₂ está contraindicado en niños menores de 12 años.

Uso en ancianos

Diclofenac

Más de 6000 pacientes han sido tratados con diclofenac en ensayos clínicos, 31% de los cuales fueron gerontes de más de 65 años de edad.


 Laboratorios Phoenix S.A.L.C.F.
 María Victoria LaNague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA

6913

PHOENIX

No hubo diferencias en conjunto observadas entre eficacia, eventos adversos o perfiles cinéticos de gerontes comparados con adultos jóvenes. Como con otros AINE, es probable que los ancianos posean menor tolerancia a las reacciones adversas que los jóvenes.

Reacciones adversas

A las dosis terapéuticas el producto es generalmente bien tolerado. Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

• **Ocasionales: Incidencia 1-10 %**

Generales: dolor abdominal, cefalea, retención hidrosalina, distensión abdominal.

Gastrointestinales: diarrea, dolor epigástrico, dispepsia, náusea, constipación, flatulencia, alteración de pruebas hepáticas. En < 3% úlcera péptica con o sin perforación y/o sangrado.

Hidroelectrolíticos: hipocalcemia, retención de sodio con ocasional hipertensión arterial e incluso insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha reportado síndrome simil secreción inapropiada de hormona antidiurética e hiponatremia.

Endocrino-metabólicos: irregularidades menstruales.

Sistema nervioso: vértigo.

Piel: rash, prurito.

Sentidos: tinnitus.

• **Raras: Incidencia < 1%**

Generales: malestar general, edema de labios y lengua, fotosensibilidad, reacciones anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad, casos aislados de anafilaxia y edema laríngeo, fiebre.

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva.

Gastrointestinales: vómitos, ictericia, melena, estomatitis, sequedad de mucosas, hepatitis, pancreatitis. Aisladamente: lesiones esofágicas, necrosis hepática, cirrosis, síndrome hepatorenal, colitis, ulceración colónica, perforación intestino delgado, colestasis.

Hematológicas: disminución de la hemoglobina, leucopenia, trombocitopenia, púrpura. Aisladamente: eosinofilia, anemia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia. Se han reportado casos de sangrado localizado, inhibición de la agregación plaquetaria y tiempo de sangrado prolongado. Muy raramente se ha asociado el uso de corticoides a enfermedad de células falciformes.

Endocrino-metabólicos: disminución de la tolerancia a la glucosa, presentación de una diabetes latente. Aisladamente: síndrome de Cushing, hiposecreción de ACTH, atrofia córticosuprarrenal, detención del crecimiento en niños.

Sistema nervioso: insomnio/somnolencia, depresión, ansiedad, diplopía, irritabilidad, temblor, parestesias, mareos. Aisladamente: meningitis aséptica y convulsiones.

Respiratorio: epistaxis, asma, edema laríngeo.

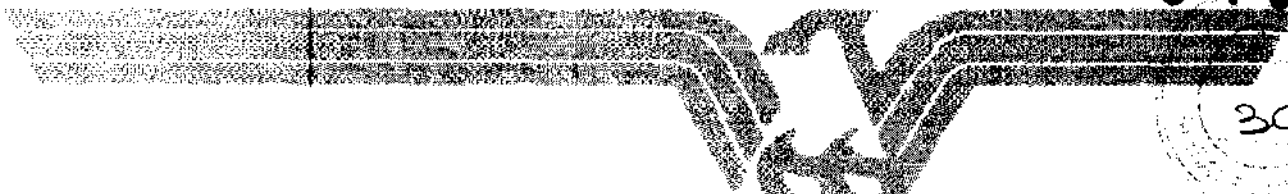
Piel y faneras: alopecia, urticaria, dermatitis, angioedema. Aisladamente: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis ampollar.

Sentidos: visión borrosa, sequedad de ojos e irritación, escotoma, pérdida de la audición, disgeusia, glaucoma, cataratas.

Urogenital: proteinuria. Aisladamente: síndrome nefrótico, oliguria, necrosis papilar, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, cromaturia.

Musculo-esqueléticos: aisladamente, atrofia muscular precedida por debilidad muscular, osteoporosis, fracturas óseas, necrosis aséptica de cabeza de fémur.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Monte Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Dadas las características de brevedad que presentan en general los tratamientos, es escasa la posibilidad de aparición de estos efectos adversos.

Sistema inmune: los corticoides pueden producir alteraciones en la función del sistema inmune y retraso en la curación de heridas. Aumento del riesgo de infecciones.

Sobredosificación

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

Presentación

Se presenta en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.505.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

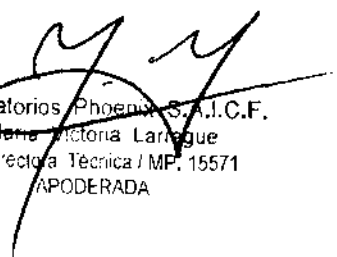
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/...../..... – Disp. N°.....


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA